

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11) **035264**

(13) **B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

<b>(45)</b> Дата публикации и выдачи патента <b>2020.05.21</b>	<b>(51)</b> Int. Cl. <i>A61K 36/752</i> (2006.01) <i>A61K 31/355</i> (2006.01) <i>A61K 36/53</i> (2006.01) <i>A61K 36/61</i> (2006.01) <i>A61P 31/10</i> (2006.01) <i>A61P 17/00</i> (2006.01)
<b>(21)</b> Номер заявки <b>201990337</b>	
<b>(22)</b> Дата подачи заявки <b>2017.10.20</b>	

**(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ С ПРОТИВОГРИБКОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ**

<b>(31)</b> 102016000109403	<b>(56)</b> WO-A1-2015144583
<b>(32)</b> 2016.10.28	WO-A1-2016051403
<b>(33)</b> IT	US-A1-2009186096
<b>(43)</b> 2019.07.31	US-B1-6680074
<b>(86)</b> PCT/EP2017/076807	US-A1-2004151710
<b>(87)</b> WO 2018/077733 2018.05.03	
<b>(71)(73)</b> Заявитель и патентовладелец: <b>БИО.ЛО.ГА. С.Р.Л. (IT)</b>	
<b>(72)</b> Изобретатель: <b>Панин Джорджио (IT)</b>	
<b>(74)</b> Представитель: <b>Нилова М.И. (RU)</b>	

**(57)** Композиция для местного применения, обладающая противогрибковой активностью, содержащая эфирное масло *Melaleuca alternifolia*, эфирное масло орегано, эфирное масло лайма и сложный эфир витамина Е, который может представлять собой, например, ацетат, н-пропионат или линолеат витамина Е, и предпочтительно представляет собой альфа-токоферилацетат; предпочтительно эти масла составляют по меньшей мере 3 мас.% композиции, и каждое из них составляет по меньшей мере 1 мас.% композиции; предпочтительно композиция содержит от 10 до 97% указанного сложного эфира витамина Е и может состоять из трех вышеупомянутых эфирных масел и сложного эфира витамина Е; в качестве альтернативы композиция может быть в форме гидрофобного геля, содержащего от 10 до 50% сложного эфира витамина Е, от 20 до 60% растительного масла или воска, от 10 до 30% триглицерида каприловой и каприновой кислот и от 5 до 20% гелеобразующего агента для липидов и по меньшей мере 3% вышеупомянутых эфирных масел, каждое из которых составляет по меньшей мере 1 мас.% композиции.

**B1**

**035264**

**035264**

**B1**

### Область техники

Изобретение относится к области фармацевтической и косметической промышленности.

В частности, изобретение относится к композиции для местного применения для предотвращения и лечения микозов кожи.

### Уровень техники

Микозы представляют собой инфекции, вызванные грибами, которые включают различные группы микроорганизмов, среди которых присутствуют дерматофиты - дрожжи, плесень и т.д., которые могут поражать кожу (дерматофитозы), волосы (лишай), ногти (онихомикоз) и области гениталий (например, инфекции, вызванные *Candida Albicans*).

Дерматофиты представляют собой грибы, которые для развития нуждаются в кератине и вызывают образование характерных розеткообразных пятен на коже. Некоторые дерматофиты могут поражать кожу головы (*tinea capitis*), лицо (*tinea faciei*), руки (*tinea manuum*), торс (*tinea corporis*), ногти (*tinea unguium*) и ступни (*tinea pedis* или стопа атлета).

Дрожжи (например, *Candida albicans*), напротив, находятся в теплых и влажных областях (ротовая полость, подмышки, области между пальцев, гениталии). В частности, *Candida Albicans* может вызывать заболевания уголков рта, губ (хейлит), ротовой полости (стоматит), мужских и женских половых органов и ногтей.

Диагностика микозов основана на исследованиях с помощью микроскопии и/или культивирования биологического материала, собранного из пораженных участков, для выявления типа грибка, ответственного за инфекцию, и выбора наиболее адекватной противогрибковой терапии для лечения такого грибка.

Иногда способ диагностики является непростым также потому, что инфекции могут быть вызваны множеством грибов, которые могут иметь различные характеристики чувствительности/устойчивости по отношению к данному противогрибковому агенту. Следовательно, местное лечение, проводимое с применением обычных противогрибковых средств (например, эконазола, флуконазола, кетоконазола, гризеофульвина, аморолфина), иногда может быть не полностью эффективным.

Поэтому необходимо иметь в распоряжении терапевтический агент для местного лечения микоза, который обладает широким спектром действия и который можно применять с максимальной безопасностью.

В этом отношении противогрибковый эффект экстракта *Melaleuca Alternifolia* (чайного дерева) известен в течение длительного времени и был описан, например, Nenoff P. et al. в *Skin Pharmacol.*, 1996; 9(6):388-94.

Применение жидкой композиции, содержащей эфирные масла чайного дерева (*Melaleuca Alternifolia*), лаванды и эвкалипта, для лечения онихомикоза также известно из US 6413555.

Кроме того, применение эфирного масла орегано для лечения онихомикоза известно из WO 9637210.

В KR 100285781 описана композиция с противогрибковой и противомикробной активностью, содержащая масло орегано и другое эфирное масло, которое может представлять собой, среди прочих, масло чайного дерева.

Из заявки на патент США 2004/151710 известен способ лечения ткани, пораженной инфекцией, вызванной бактериальными, грибковыми или вирусными патогенными организмами, включающий местное применение композиции, содержащей масло чайного дерева, иммуностимулятор, обычно кофермент Q, и антиоксидант, обычно витамин E. В описании этой заявки указано, что антимикробное действие обусловлено маслом чайного дерева, в то время как кофермент Q усиливает иммунный ответ инфицированной ткани, а антиоксидант удаляет свободные радикалы в инфицированной ткани, тем самым способствуя ингибированию повреждения, вызванного свободными радикалами.

О противогрибковой активности эфирного масла лайма в отношении нескольких штаммов грибов сообщается в статье Tagoe D. et al. "A Comparison of The Antimicrobial (Antifungal) Properties Of Garlic, Ginger And Lime On *Aspergillus Flavus*, *Aspergillus Niger* And *Cladosporium Herbarum* Using Organic And Water Base Extraction Methods", *The Internet Journal of Tropical Medicine*, Vol. 7, No. 1.

В WO 2015/144583 описан состав для личной гигиены в форме эмульсии типа масло/вода с pH от 5,5 до 6,5, не содержащий поверхностно-активных веществ, содержащий эмульгатор, состоящий из жирного спирта, содержащего 14-22 атомов углерода, или глицерилстеарата или их смеси, кококаприлат и/или кококаприлат/каприлат, витамин E или его сложный эфир и масло *Melaleuca alternifolia*.

В WO 2016/051403 описан репеллентный, фунгицидный, бактерицидный композитный материал для сохранения сельскохозяйственных культур, причем материал включает нетканое полотно и микрокапсулированное эфирное масло, включенное в нетканое полотно, причем микрокапсулированное эфирное масло может быть выбрано среди огромного количества эфирных масел, в том числе масел лайма, чайного дерева и орегано. В примерах, приведенных в описании, предложено (пример 1) применение фунгицида (нефоцида) + масла чайного дерева (или масла орегано) + масла розмарина или (пример 2) применение масла орегано (или масла чайного дерева) + масла розмарина. Эффективность доказана только для масла чайного дерева (пример 8), горчичного масла (пример 8b) и масла орегано (пример 8C).

В US 2009/186096 описан способ получения микрокапсулированных эфирных масел. Масла орегано и чайного дерева упоминаются среди большого количества эфирных масел, которые можно применять совместно с возможными добавками, включающими, например, витамин Е для перорального или местного применения, обладающих репеллентным действием против насекомых и бактерицидным действием. Масло лайма упоминается только среди эфирных масел, которые могут быть инкапсулированы в качестве репеллентов или инсектицидов. Этот документ посвящен лечению коровьего мастита, вызванного бактериальными инфекциями.

Наконец, в US 6680074 описана композиция, содержащая прополис, масло орегано и по меньшей мере одно эфирное масло, для местного применения и подходящая для лечения микробных инфекций, включая вирусные и микотические инфекции. Вышеупомянутое эфирное масло может представлять собой, например, масло *Melaleuca alternifolia*.

#### **Краткое описание изобретения**

Проблема, лежащая в основе изобретения, заключалась в том, чтобы предложить композицию для местного лечения микозов кожи, содержащую активные вещества природного происхождения, которая обладает хорошей переносимостью и обеспечивает улучшенное действие по сравнению с композициями уровня техники.

Такая проблема была решена путем обеспечения композиции с противогрибковой активностью для местного применения, содержащей эфирное масло *Melaleuca Alternifolia*, эфирное масло орегано, эфирное масло лайма и сложный эфир витамина Е.

Под "витамином Е" подразумевается токоферол в форме D-альфа-токоферола, а также в форме смеси двух d и l энантимеров альфа-токоферола или смеси других токоферолов ( $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\zeta$ ,  $\eta$ ) или токотриенола.

Под "сложным эфиром витамина Е" подразумевается сложный эфир витамина Е, как определено выше, с карбоновой кислотой формулы R-COOH, где R представляет собой алкильный радикал, содержащий от 1 до 19 атомов углерода, или алкенильный или алкинильный радикал, содержащий от 2 до 19 атомов углерода.

Предпочтительно вышеуказанный сложный эфир представляет собой ацетат, n-пропионат или линолеат витамина Е.

Особенно предпочтительным является применение ацетата витамина Е, в частности альфа-токоферилацетата.

Предпочтительно вышеупомянутые эфирные масла *Melaleuca Alternifolia*, орегано и лайма составляют по меньшей мере 3 мас.% композиции, и каждое из них составляет по меньшей мере 1 мас.% композиции.

Композиция согласно настоящему изобретению предпочтительно содержит от 10 до 97% указанного сложного эфира витамина Е, который предпочтительно представляет собой альфа-токоферилацетат.

Согласно аспекту настоящего изобретения композиция состоит из эфирного масла *Melaleuca alternifolia*, эфирного масла орегано, эфирного масла лайма и сложного эфира витамина Е, предпочтительно альфа-токоферилацетата.

Особенно предпочтительная композиция состоит из 95-97% альфа-токоферилацетата и 3-5% вышеупомянутых эфирных масел, причем каждое из этих эфирных масел составляет по меньшей мере 1 мас.% композиции.

В другом аспекте настоящего изобретения композицию готовят в форме гидрофобного геля, содержащего по меньшей мере 3% вышеупомянутых эфирных масел *Melaleuca alternifolia*, орегано и лайма, причем каждое из таких эфирных масел составляет по меньшей мере 1 мас.% композиции, от 10 до 50% сложного эфира витамина Е, предпочтительно альфа-токоферилацетата, от 20 до 60% растительного масла или воска, от 10 до 30% триглицерида каприловой и каприновой кислот и от 5 до 20% гелеобразующего агента для липидов, такого как, например, триглицерид пальмитиновой и стеариновой кислот.

Такой гидрофобный гель может дополнительно содержать одно или более из гидрогенизированного касторового масла, фитостерина и церамида. Предпочтительно растительное масло представляет собой масло ши, и церамид представляет собой церамид-NP.

Композиция согласно настоящему изобретению при местном нанесении на кожу, кожу головы и ногти оказывает сильное противогрибковое действие против широкого спектра грибов, включая дерматофиты, дрожжи и плесень. Композиция согласно настоящему изобретению особенно показана для лечения онихомикозов.

Как продемонстрировано с помощью экспериментальных результатов, представленных в подробном описании настоящего изобретения, три эфирных масла, включенные в композицию согласно настоящему изобретению, продемонстрировали синергетическое действие против нескольких грибов, ответственных за различные дерматомикозы.

Присутствие значительного количества сложного эфира витамина Е в композиции согласно настоящему изобретению позволяет предотвратить или противодействовать возможным раздражающим или аллергическим эффектам, которые иногда встречаются при местном применении рассматриваемых эфирных масел.

Действительно, как описано в заявке на патент WO 97/45098, этерифицированный витамин Е, в частности ацетат витамина Е, распределяется довольно легко, абсорбируется удивительно быстро и, не являясь чужеродной для человеческого организма молекулой, он может легко интегрироваться с липидами, присутствующими в роговом слое, проявляя значительный увлажняющий и смягчающий эффект, полезный для предотвращения или противодействия потенциальному раздражающему воздействию вышеупомянутых масел.

В отличие от витамина Е, применяемого в его свободной форме в композиции согласно заявке на патент США US 2004/151710, сложные эфиры витамина Е и, в частности, ацетат витамина Е, не оказывают какого-либо антиоксидантного действия. Их вклад в действие композиции согласно изобретению, таким образом, следует отнести к вышеупомянутым увлажняющим и смягчающим эффектам.

Подобный эффект предотвращения или противодействия потенциальному раздражающему или алергизирующему действию эфирных масел получают путем приготовления композиции согласно настоящему изобретению в форме гидрофобного геля, как описано выше.

Термин "гидрофобный", характеризующий такие составы, обозначает, что они не содержат воды или другого водного или полярного растворителя в любом состоянии, например свободном или эмульгированном, при этом вместо этого включает гидрофобные вещества, указанные в изобретении.

Растительное масло, применяемое в таких составах, может быть выбрано из тех, которые обычно являются доступными, например: ши, какао, миндаль, кокум (*Garcinia Indica*), зеленый чай, абрикос, апельсин, лимон, фисташка, кофе и т.д. Масло ши является предпочтительным. Воск может быть выбран из тех, которые также обычно являются доступными; предпочтительными восками являются рисовый воск и пчелиный воск. Растительное масло или воск применяют в количестве от 20 до 60%, предпочтительно от 30 до 50%, например от 35 до 45%.

Триглицерид каприловой и каприновой кислот представляет собой синтетический триэфир глицерина с кислотой C8-C10 - каприловой кислотой (C8) и каприновой кислотой (C10), получаемый при фракционировании кокосового масла. Это бесцветная или слегка желтая, слегка вязкая жидкость без запаха. Он является эффективным заменителем растительных масел, и по отношению к последним он является устойчивым к окислению, поскольку является полностью насыщенным. Он обладает замечательными смягчающими свойствами. Данный продукт применяют в настоящих составах в количестве от 10 до 30%, предпочтительно от 15 до 25%.

Гелеобразующий агент для липидов предпочтительно выбран из группы, включающей триглицерид пальмитиновой и стеариновой кислот (название по INCI: пальмитиновый/стеариновый триглицерид), сорбитана оливола, дибутиллауроилглутамид, дибутилэтилгексаноилглутамид, магния/алюминия/гидроксид/карбонат, гидроксид магния, цинка гидроксид карбонат/алюминия гидроксид, диоксид кремния или полимеры метилцеллюлозы.

Предпочтительными гелеобразующими агентами являются сорбитана оливола, который дополнительно оказывает барьерный эффект, и триглицерид пальмитиновой и стеариновой кислот, который также обладает смягчающими и антиоксидантными свойствами для кожи, и диоксид кремния; как сорбитана оливола, так и триглицерид пальмитиновой и стеариновой кислот являются очень экологичными и устойчивыми к окислению. Такие продукты являются коммерчески доступными из нескольких источников, например, с торговой маркой Olifeel® (жемчуг), что касается триглицерида пальмитиновой и стеариновой кислот, и с торговой маркой Olivem® 900, что касается сорбитана оливола. Гелеобразующий агент применяют в составах в количестве от 5 до 20%.

Композиции согласно настоящему изобретению могут необязательно содержать меньшее количество церамида и/или фитостероидов. Церамид представляет собой восковой липид, состоящий из сфингозина и жирных кислот; он обычно присутствует в роговом слое кожи, где он предотвращает явления обезвоживания и повышает его барьерную функцию. Известны девять природных церамидов, и всех их можно применять в рамках настоящего изобретения самостоятельно или в смеси. Особенно предпочтительным является церамид-NP или церамид-3, состоящий из негидроксилированных N-ацильных жирных кислот и сфингозина.

Фитостероиды представляют собой группу растительных стероидов, структура которых сходна со структурой холестерина. Типичными представителями этого класса являются стигмастерол, ситостерол, кампестерол и т.д., которые можно применять отдельно или смешивать вместе. Предпочтительные композиции могут содержать от 0,1 до 1 мас.% церамида (предпочтительно от 0,01 до 0,4%) от массы композиции. Кроме того, они могут содержать от 0,1 до 2 мас.% фитостероидов от общей массы композиции.

Необязательно, составы согласно настоящему изобретению могут включать дополнительные ингредиенты, которые могут представлять собой либо вспомогательные вещества, либо дополнительные активные вещества. Среди вспомогательных веществ, в частности, присутствуют гидрогенизированное касторовое масло, предпочтительно присутствующее в процентах от 1 до 10%, более предпочтительно от 0,1 до 6 мас.% от массы композиции. Дополнительные вспомогательные вещества могут представлять собой дополнительные гидрофобные компоненты, консерванты, модификаторы реологии, отдушки и т.д. Другими гидрофобными компонентами являются, например, растительные масла и сложные эфиры жир-

ных кислот, такие как октилпальмитат, изопропилмирикат и этилолеат или их смеси.

Гидрофобный гель согласно настоящему изобретению обладает оптимальной стабильностью, отличной распределяемостью по коже и очень быстро впитывается, проявляя замечательный увлажняющий и смягчающий эффект, который сохраняется в течение многих часов после нанесения и полезен для предотвращения или противодействия потенциальному раздражающему действию вышеупомянутых эфирных масел.

#### Подробное описание изобретения

Изобретение будет дополнительно описано со ссылкой на некоторые примерные варианты реализации, предоставленные с целью иллюстрации, а не ограничения, где указанные проценты являются процентами по массе от общей массы каждой композиции.

##### Пример 1

Альфа-токоферилацетат	97%
Масло <i>Melaleuca Alternifolia</i>	1%
Масло орегано	1%
Масло лайма	1%

Композицию согласно настоящему изобретению готовили из вышеупомянутых перечисленных ингредиентов путем диспергирования трех эфирных масел в альфа-токоферилацетате при перемешивании при комнатной температуре до получения маслянистой, прозрачной и вязкой жидкости.

##### Пример 2

Альфа-токоферилацетат	96%
Масло <i>Melaleuca Alternifolia</i>	2%
Масло орегано	1%
Масло лайма	1%

Данную композицию получали аналогичным образом, как показано в примере 1.

##### Пример 3

Масло ши	38%
Альфа-токоферилацетат	30%
Триглицерид каприловой и каприновой кислот	19%
Триглицерид пальмитиновой и стеариновой кислот	7%
Гидрогенизированное касторовое масло	2,3%
Масло <i>Melaleuca Alternifolia</i>	1%
Масло орегано	1%
Масло лайма	1%
Фитостерины	0,4%
Церамид-NP	0,3%

Гидрофобный гель готовили с применением вышеупомянутых ингредиентов следующим образом: готовили первую фазу, включающую альфа-токоферилацетат, гидрогенизированное касторовое масло, фитостерины, церамиды, нагревая все до 120°C для получения гомогенного раствора. В отдельном контейнере недостающие ингредиенты нагревали до 60°C. Затем две фазы объединяли и перемешивали в течение примерно 30 мин при комнатной температуре. Противогрибковую активность композиции согласно настоящему изобретению тестировали с применением состава из примера 1 по сравнению с аналогичными составами с различным содержанием эфирных масел. В частности, сравнивали композиции, представленные в следующей табл. 1.

Таблица 1

Композиция	Пример 1	Сравнение 1	Сравнение 2	Сравнение 3
Альфа-токоферилацетат	97	97	97	97
Масло <i>Melaleuca Alternifolia</i>	1	-	1,5	3
Масло орегано	1	-	-	-
Масло лайма	1	3	1,5	-

Ингибирующую активность каждой из четырех композиций, перечисленных выше, в отношении дерматофитов, являющихся причиной микозов кожи, оценивали на основе исследований *in vitro*.

Такую оценку выполняли с помощью следующих двух методов.

Метод 1: метод диффузии в агаре или тест чувствительности к МИС (минимальной ингибирующей концентрации).

Это количественный метод оценки чувствительности дерматофитных штаммов к веществам с ингибирующей активностью в отношении их роста или с антимикробной активностью *in vitro*.

Применяли следующие штаммы микроорганизмов:

Dermatophyte:	ATCC
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	9533
<i>Trichophyton Rubrum</i>	18753
<i>Fusarium species</i>	3636
<i>Candida albicans</i>	10231
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	16404

Перечисленные выше микроорганизмы культивировали в чашках, содержащих в качестве питательной среды "декстрозный агар Сабуро" с циклогексимидом, хлорамфениколом и гентамицином.

Диски из нитроцеллюлозы диаметром 1,0 см приводили в контакт с каждой из композиций из табл. 1 до полного пропитывания диска.

Такие диски затем помещали на чашки, содержащие вышеупомянутые микроорганизмы, на достаточном расстоянии друг от друга.

Затем чашки, содержащие *Trichophyton mentagrophytes* и *Trichophyton Rubrum*, инкубировали при 25°C в течение 15 дней, чашки, содержащие *Fusarium species*, в течение 10 дней при 25°C, чашки, содержащие *Candida albicans*, в течение 5 дней при 25°C и чашки, содержащие *Aspergillus brasiliensis*, в течение 7 дней при 25°C.

После окончания периода инкубации при 25°C измеряли диаметр ореола ингибирования, образованного вокруг каждого диска.

Чувствительность каждого микроорганизма к тестируемой композиции устанавливали на основе показателя диаметра ореола ингибирования с присвоением следующих оценок:

R (устойчивый), когда диаметр равен нулю (ореол ингибирования отсутствует);

L (легкая чувствительность), когда диаметр маленький; легкая чувствительность микроорганизма;

M (средняя чувствительность), когда диаметр средний; средняя чувствительность микроорганизма;

S (сильная чувствительность), когда диаметр большой; микроорганизм является очень чувствительным.

Результаты, полученные в этом эксперименте, представлены в следующей табл. 2.

Таблица 2

Микроорганизм	Пример 1	Сравнение 1	Сравнение 2	Сравнение 3
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	S	L	S	S
<i>Trichophyton Rubrum</i>	M	L	M	M
<i>Fusarium species</i>	M	M	M	M
<i>Candida albicans</i>	S	S	M	S
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	S	S	M	S

Метод 2: метод суспендирования.

С помощью этого метода оценивали способность или неспособность микроорганизма размножаться *in vitro* в присутствии определенной концентрации вещества, обладающего антимикробной активностью.

Соответствующие суспензии вышеупомянутых микроорганизмов готовили в жидкой питательной среде, состоящей из "декстрозного бульона Сабуро" с циклогексимидом, хлорамфениколом и гентамицином. Такие суспензии содержали известное количество микроорганизмов, выраженное в колониеобразующих единицах на мл (КОЕ/мл), порядка  $10^5$ .

В пробирке 9 г испытуемого состава приводили в контакт с 1 мл суспензии с известной концентрацией каждого микроорганизма.

После контакта в течение 1 ч при 37°C общее количество микроорганизмов определяли путем введения 1 мл образца в двух повторах на планшет для серийного разведения. Результат был выражен в КОЕ/мл. Результаты обобщены в следующей табл. 3.

Таблица 3

микроорганизм	Первичный инокулят (КОЕ/мл)	Пример 1 (КОЕ/мл)	Сравнение 1 (КОЕ/мл)	Сравнение 2 (КОЕ/мл)	Сравнение 3 (КОЕ/мл)
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	1,80,10 <sup>5</sup>	4,0·10 <sup>3</sup>	1,0·10 <sup>5</sup>	3,0·10 <sup>4</sup>	1,0·10 <sup>4</sup>
<i>Trichophyton Rubrum</i>	1,80,10 <sup>5</sup>	2,0·10 <sup>4</sup>	9,0·10 <sup>4</sup>	6,0·10 <sup>4</sup>	2,8·10 <sup>4</sup>
<i>Fusarium species</i>	1,90,10 <sup>5</sup>	8,0·10 <sup>3</sup>	1,0·10 <sup>5</sup>	2,9·10 <sup>4</sup>	1,8·10 <sup>4</sup>
<i>Candida albicans</i>	2,30,10 <sup>5</sup>	1,0·10 <sup>3</sup>	5,0·10 <sup>3</sup>	2,2·10 <sup>3</sup>	1,0·10 <sup>3</sup>
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	1,00,10 <sup>5</sup>	1,2·10 <sup>3</sup>	1,0·10 <sup>3</sup>	7,0·10 <sup>3</sup>	1,0·10 <sup>3</sup>

На основании таких результатов можно рассчитать снижение количества микроорганизмов, полученное с применением различных составов, выраженное в процентах по отношению к начальному количеству микроорганизмов. Значения снижения количества микроорганизмов, рассчитанные таким способом, приведены в следующей табл. 4.

Таблица 4

микроорганизм	Снижение количества микроорганизмов (%)			
	Пример 1	Сравнение 1	Сравнение 2	Сравнение 3
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	97,78%	44,44%	83,33%	94,44%
<i>Trichophyton Rubrum</i>	88,89%	50,00%	66,67%	84,44%
<i>Fusarium species</i>	95,79%	47,37%	84,74%	90,53%
<i>Candida albicans</i>	99,57%	97,83%	99,04%	99,57%
<i>Aspergillus brasiliensis</i>	98,80%	99,00%	93,00	99,00

Из табл. 4 видно, что композиция согласно примеру 1 вызывает значительно большее снижение количества микроорганизмов, чем вызванное сравнительными композициями, для первых трех микроорганизмов, использованных в испытании, и снижение количества микроорганизмов, по существу, эквивалентно таковому, определенному сравнением 3 (масло *Melaleuca Alternifolia* 3%, альфа-токоферилацетат 97%) для *Candida albicans* и *Aspergillus brasiliensis*.

Этот результат является совершенно неожиданным, поскольку композиция в соответствии с примером 1 отличается от композиции в соответствии со сравнением 3 тем, что она содержит только 1% масла *Melaleuca Alternifolia* вместо 3% и что она содержит, в дополнение к 1% масла орегано, 1% эфирного масла лайма, которое в композиции сравнения 2 (1,5% масла лайма, 1,5% масла *Melaleuca Alternifolia*, 97% альфа-токоферилацетат) наоборот вызвало явное уменьшение снижения количества микроорганизмов по сравнению с тем, которое достигалось композицией сравнения 3.

Ввиду преимущества, продемонстрированного композицией в соответствии с примером 1 в вышеупомянутых сравнительных испытаниях, спектр активности данной композиции исследовали дополнительно.

Метод 2, описанный выше, повторяли с применением других микроорганизмов, которые ответственны за кожные грибковые инфекции, и были получены результаты в следующей табл. 5.

Таблица 5

Микроорганизм	Начальный инокулят (КОЕ/мл)	Пример 1 (КОЕ/мл)	Снижение количества микроорганизмов (%)
<i>Scopulariopsis brevicaulis</i> ATCC 62614	1,60,10 <sup>5</sup>	5,5·10 <sup>4</sup>	65,63%
<i>Epidermophyton floccosum</i> ATCC 28188	1,30,10 <sup>5</sup>	1,4·10 <sup>4</sup>	89,23%
<i>Acremonium species</i> ATCC 90507	1,80,10 <sup>5</sup>	1,8·10 <sup>4</sup>	90,00%
<i>Penicillium species</i> ATCC 10106	1,80,10 <sup>5</sup>	1,0·10 <sup>4</sup>	94,44%

Как видно из табл. 4 и 5, композиция в соответствии с примером 1, как было показано, является эффективной против широкого спектра микроорганизмов, склонных вызывать грибковые инфекции кожи. Следовательно, композицию согласно настоящему изобретению можно применять для лечения микозов кожи, кожи головы и ногтей без необходимости проведения профилактических диагностических исследований, направленных на выявление вовлеченного микроорганизма или микроорганизмов.

Кроме того, поскольку она основана на веществах природного происхождения, таких как эфирные масла *Melaleuca alternifolia*, орегано и лайма, она является практически нетоксичной. Присутствие значительного количества сложных эфиров витамина Е также предотвращает или, по меньшей мере, смягчает любые раздражающие или аллергизирующие эффекты, вызванные эфирными маслами.

Из некоторых предварительных испытаний, проведенных с композицией в соответствии с примером 3, на микроорганизмах, представленных в табл. 4, были обнаружены эффекты снижения количества микроорганизмов, аналогичные полученным с композицией в соответствии с примером 1.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для местного применения, обладающая противогрибковой активностью, содержащая эфирное масло *Melaleuca alternifolia*, эфирное масло орегано, эфирное масло лайма и сложный эфир витамина Е.

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанный сложный эфир витамина Е представляет собой сложный эфир с карбоновой кислотой формулы R-COON, в которой R представляет собой алкильный радикал, содержащий от 1 до 19 атомов углерода, или алкенильный или алкинильный радикал, содержащий от 2 до 19 атомов углерода.

3. Композиция по п.2, отличающаяся тем, что указанный сложный эфир представляет собой ацетат, n-пропионат или линолеат витамина Е, предпочтительно альфа-токоферилацетат.

4. Композиция по любому из предшествующих пп.1-3, отличающаяся тем, что указанные эфирные масла *Melaleuca alternifolia*, орегано и лайма составляют по меньшей мере 3 мас.% композиции и каждое из них составляет по меньшей мере 1 мас.% композиции.

5. Композиция по п.4, содержащая от 10 до 97% указанного сложного эфира витамина Е.

6. Композиция по п.5, отличающаяся тем, что указанный сложный эфир витамина Е представляет собой альфа-токоферилацетат.

7. Композиция по п.5, характеризующаяся тем, что она состоит из эфирного масла *Melaleuca alternifolia*, эфирного масла орегано, эфирного масла лайма и указанного сложного эфира витамина Е, который предпочтительно представляет собой альфа-токоферилацетат.

8. Композиция по п.7, состоящая из 95-97% альфа-токоферилацетата и 3-5% указанных эфирных масел, причем каждое из указанных эфирных масел составляет по меньшей мере 1 мас.% от массы композиции.

9. Композиция по п.4 в форме гидрофобного геля, содержащая от 10 до 50% указанного сложного эфира витамина Е, от 20 до 60% растительного масла или воска, от 10 до 30% триглицерида каприловой и каприновой кислот и от 5 до 20% гелеобразующего агента для липидов.

10. Композиция по п.9, отличающаяся тем, что гелеобразующий агент для липидов выбран из группы, состоящей из триглицерида пальмитиновой и стеариновой кислот, сорбитана оливата и диоксида кремния.

11. Композиция по п.10, дополнительно содержащая одно или более из гидрогенизированного кас-

торового масла, фитостеринов и керамида.

12. Композиция по п.11, отличающаяся тем, что указанный сложный эфир витамина Е представляет собой альфа-токоферолацетат, причем указанное растительное масло представляет собой масло ши и указанный керамид представляет собой керамид-NP.

